Münster.1933.№82 Med Diss.

**Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.**
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

# Über den Einfluß von Antimonverbindungen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster/Westf.

vorgelegt von

Rudolf Schlinker
(Zahnarzt)
aus Warburg/Westf.

1933
WERTHS BUCHDRUCKEREI, WARBURG

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: **Prof. Dr. von Szily.**

Referent: **Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.**

Korreferent: **Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0104

Über den Einfluß von Antimonverbindungen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Den Arsenverbindungen chemisch und pharmakologisch verwandt sind die Verbindungen des Antimon. Wie die Arsenverbindungen haben sich auch die Antimonverbindungen als ätiotrope Heilmittel gegen Trypanosomen erwiesen. So wird insbesondere der Brechweinstein zur Bekämpfung der Bilharzia und das Antimon in organischer Bindung enthaltene Acethyl-paramidophenyl-stibinsaure Natrium unter dem Namen Stibenyl gegen Kala Azar empfohlen. Nur die Antimonverbindungen sind gegen Trypanosomen wirksam, die das Antimon in der dreiwertigen Form enthalten. Dreiwertiges Antimon übertrifft, ähnlich wie dreiwertiges Arsen, fünfwertiges an Giftigkeit im Tierkörper sehr erheblich.

Über die Stoffwechselwirkungen der Antimonverbindungen ist wenig bekannt. Die nahe Verwandschaft mit Arsen ließ erwarten, daß ähnlich wie Arsen die oxydativen Prozesse beeinflußt würden.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit zunächst die Beeinflussung von einigen bekannten Dehydrierungsvorgängen im überlebenden Gewebe durch drei- und fünfwertige Antimonverbindungen zu untersuchen. Geprüft wurden:

1) das 5wertige Kaliumpyroantimoniat,
2) das 5wertige Stibenyl, (acethyl-paramidophenyl-stibinsaures Natrium),
3) der 3wertige Brechweinstein, (tartarus stibiatus, Kaliumantimonyltartrat).

Die Wirksamkeit der genannten Verbindungen wurde in der Weise miteinander verglichen, daß aequimolekulare Lösungen der Verbindungen zur Anwendung kamen. Die Konzentration der genannten Gifte in den einzelnen Versuchen ist in den Tabellen angegeben.

Als Maß für die Größe der Dehydrierungsvorgänge wurde die von Thunberg angegebene Methylenblaumethode benutzt.

## Versuchsserie I.

Als einfachste Versuchsanordnung muß zunächst die Beeinflussung des Dehydrierungsvermögens ohne Zusatz von Nährstoffen gewählt werden. Die im Gewebe enthaltenen Brennstoffe wirken dabei als Wasserstoffdonatoren. Der durch die spezifisch wirkenden Dehydrasen aktivierte Wasserstoff wird dabei unter Abschluß von Sauerstoff vom Methylenblau aufgenommen, das hierdurch entfärbt wird. Die Einwirkung der Antimonverbindungen auf diese Fermentreaktionen im frischen Skelettmuskelgewebe ohne Zusatz von weiteren Nährstoffen ist in Tabelle I zusammengefaßt.

Die Versuchsergebnisse lassen erkennen, daß die drei- und fünfwertigen Antimonverbindungen ganz verschiedene Wirkungsbilder ergeben. Verbindungen mit fünfwertigen Antimon sind sowohl in anorganischer wie auch organischer Bindung ohne jeden Einfluß auf die fermentativen Vorgänge im Gewebe. Im Gegensatz zu der vollkommenen Wirkungslosigkeit der fünfwertigen Antimonverbindungen wirkt dreiwertiges Antimon, in unseren Versuchen Brechweinstein, bereits bei den stärksten Verdünnungen hemmend auf den Ablauf der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe. Die untere Grenze der Wirksamkeit ist in unserer Versuchsanordnung noch nicht erreicht. Mit zunehmender Konzentration von Brechweinstein wird die Verzögerungswirkung allmählich immer größer. Sie erreicht auch bei der höchsten von uns angewandten Konzentration nur mittlere Werte der Verzögerungswirkung.

**Tabelle I** (ohne Zusatz)

Entfärbungszeit in Minuten

| Versuchsansätze | Antimoniat | Stibenyl | Brechweinstein |
|---|---|---|---|
| 0 Kontrollversuch | 18 20 21 | 15 12 17 | 45 35 32 |
| −10 | | | |
| 10 m | 19 20 22 | 17 13 19 | 47 37 40 |
| −9 | | | |
| 10 m | 19 21 21 | 17 13 19 | 47 37 40 |
| −8 | | | |
| 10 m | 19 21 22 | 17 13 19 | 47 37 41 |
| −7 | | | |
| 10 m | 19 21 22 | 17 13 19 | 47 37 41 |
| −6 | | | |
| 10 m | 19 21 22 | 17 13 19 | 47 — 40 |
| −5 | | | |
| 10 m | 19 21 22 | 16 13 19 | 47 40 40 |
| −4 | | | |
| 10 m | 19 21 22 | 17 13 19 | 47 43 42 |
| −3 | | | |
| 10 m | 19 21 22 | 17 13 19 | 50 47 50 |
| Organ: | Unausgewaschener Skelettmuskel | | |
| Versuchstier: | Meerschweinchen | | Frosch |

### Versuchsserie II.

In den folgenden Versuchen wurden einzelne Brennstoffe dem Gewebsbrei zugesetzt, um durch die Konzentrationserhöhung andere Abbauvorgänge tunlichst zurückzudrängen. Versuchsserie II enthält die Ergebnisse der Dehydrierung bei dem Zusatz von Laktat. Das Wirkungsbild entspricht ganz den bei Verwendung von frischem Gewebe ohne Zusatz gewonnenen Ergebnissen. Fünfwertige Antimonverbindungen sind vollkommen unwirksam. Brech-

weinstein übt bereits in stärksten Verdünnungsgraden einen stark hemmenden Einfluß auf die Dehydrierung der Milchsäure aus. Dieser Verzögerungseffekt bei sehr kleinen Gabengrößen ist wesentlich stärker als bei Verwendung frischen Gewebes ohne Zusatz. Besonders deutlich wird die starke Verzögerungswirkung des Brechweinsteins auf die Milchsäuredehydrierung beim Übergang von $1 \cdot 10^{-6}$ m auf eine Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ m. Bei Verwendung von frischem Gewebe ohne Zusatz ist diese sprungweise Verschlechterung des Dehydrierungsvermögens nicht feststellbar.

**Tabelle II** (Laktat)

Entfärbungszeit in Minuten

| Versuchsansätze | Antimoniat | Stibenyl | Brechweinstein |
|---|---|---|---|
| 0 | 30 25 27 | 47 49 50 | 50 45 46 |
| $10^{-10}$ m | 30 25 27 | 47 49 50 | 64 60 50 |
| $10^{-9}$ m | 30 25 27 | 49 50 51 | 64 60 50 |
| $10^{-8}$ m | 30 25 27 | 49 50 51 | 64 60 50 |
| $10^{-7}$ m | 30 25 27 | 49 50 51 | 64 60 50 |
| $10^{-6}$ m | 30 25 27 | 48 49 50 | 64 60 50 |
| $10^{-5}$ m | 30 25 27 | 48 50 50 | 69 70 57 |
| $10^{-4}$ m | 31 26 27 | 48 49 50 | 69 71 60 |
| $10^{-3}$ m | 30 25 27 | 48 49 50 | 69 71 60 |
| Organ: | Unausgewaschener Skelettmuskel | | |
| Versuchstier: | Meerschweinchen | Frosch | Frosch |

### Versuchsserie III.

Die nächste Reihe umfaßt die Versuche bei Zusatz von Glykogen. Da hier die Entstehung dehydrierbarer Zwischenprodukte für sich schon unter der Giftwirkung verändert sein kann und andererseits die Methylenblauentfärbungszeit von der Menge der so gebildeten Donatoren abhängig ist, lassen die Ergebnisse bei Glykogenzusatz nicht rein erkennen, was der Veränderung des Glykogenabbaues oder der Einwirkung auf die Dehydrierungsvorgänge zuzuschreiben ist Die Versuche, deren Ergebnisse in Tabelle III niedergelegt sind, zeigen, daß keine der untersuchten Antimonverbindungen, weder mit drei- noch mit fünfwertigem Metall, den Abbau des Glykogens durch Dehydrierung in Mitleidenschaft zieht. Lediglich bei den höheren Konzentrationen von Brechweinstein und Stibenyl kommt es zu einer Verzögerung der Methylenblauentfärbung mäßigen Grades. Antimoniat ist ohne jeden Einfluß.

**Tabelle III** (Glykogen)

Entfärbungszeit in Minuten

| Versuchsansätze | Antimoniat | Stibenyl | Brechweinstein |
|---|---|---|---|
| 0 | 35 42 43 | 48 35 43 | 36 40 41 |
| —10 m | 37 42 43 | 47 35 43 | 39 40 41 |
| —9 m | 37 43 43 | 47 35 43 | 36 40 41 |
| —8 m | 36 42 43 | 47 35 43 | 36 40 41 |
| —7 m | 36 42 44 | 47 35 43 | 35 41 41 |
| —6 m | 36 42 44 | 47 35 43 | 36 41 41 |
| —5 m | 36 42 43 | 47 35 43 | 36 42 44 |
| —4 m | 36 42 43 | 47 39 43 | 36 45 46 |
| —3 m | 36 43 44 | 49 41 47 | 39 50 46 |
| Organ: | Unausgewaschener Skelettmuskel | | |
| Versuchstier | Meerschw. | Frosch | Meerschw. |

## Versuchsserie IV.

Wir müssen zwei Abbauwege der Glykose annehmen. In dem einen Falle entstehen in den verarbeitenden Organen intermediäre Phosphorsäureester, während in dem anderen Falle der Abbau nicht über die Phosphorsäureester geht. Dieser zweite Weg wird nur von Hirn, Retina und Lungengewebe eingeschlagen, während alle anderen Organe Glykose über die Phosphorsäureester abbauen.

In der folgenden Versuchsreihe wurde die Glykolyse im Hirngewebe untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV wiedergegeben. Wie aus den Versuchsergebnissen erhellt, wird auch der Glykolyseabbau wie die Dehydrierung der Milchsäure nur durch dreiwertiges Antimon beeinflußt. Eine nennenswerte Hemmung wird aber erst bei höheren Konzentrationen ($1 \cdot 10^{-4}$ m) sichtbar. Selbst die höchste angewandte Gabe von Brechweinstein ($1 \cdot 10^{-3}$ m) setzt den Glykoseabbau im Hirngewebe nur unwesentlich herab.

**Tabelle IV** (Glykose + Hirn)

Entfärbungszeit in Minuten

| Versuchsansätze | Antimoniat | Stibenyl | Brechweinstein |
|---|---|---|---|
| 0 | 20 20 22 | 40 35 19 | 20 19 23 |
| $10^{-10}$ m | 20 20 22 | 40 35 19 | 20 20 23 |
| $10^{-9}$ m | 20 20 23 | 40 35 19 | 20 20 23 |
| $10^{-8}$ m | 21 21 23 | 40 35 19 | 20 19 23 |
| $10^{-7}$ m | 21 20 22 | 40 35 19 | 20 20 23 |
| $10^{-6}$ m | 20 20 22 | 40 35 19 | 21 22 24 |
| $10^{-5}$ m | 21 21 22 | 40 36 20 | 22 24 25 |
| $10^{-4}$ m | 21 20 22 | 40 36 20 | 23 25 26 |
| $10^{-3}$ m | 20 20 22 | 41 36 21 | 24 26 28 |

Organ: Hirngewebe

Versuchstier: Schwein

### Versuchsserie V.

Zu den wesentlichen Merkmalen der Antimonvergiftung gehört unter anderen auch eine Schwächung der Herzaktion. Diese könnte darauf zu beziehen sein, daß der Abbau der Glykolyse, die in erster Linie zur Energielieferung im Herzmuskel herangezogen wird, geschädigt ist.

Wie aus den Versuchen der folgenden Versuchsreihe, deren Ergebnisse in Tabelle V wiedergegeben sind, zu entnehmen ist, wird der Glykogenabbau im Herzen durch Brechweinstein bei den höheren Konzentrationen stark herabgesetzt. Der Grad der Schädigung ist bei der höchsten von uns angewandten Konzentration ganz erheblich. Er ist wesentlich stärker als bei der Dehydrierung der Milchsäure und den Dehydrierungsvorgängen der Gesamtheit aller fermentativen Vorgänge im Gewebe. Hervorzuheben ist, daß auch Antimon in Form von Pyroantimoniat den Glykoseabbau im Herzmuskel erheblich in Mitleidenschaft zieht, wenn auch in schwächerem Maße als der dreiwertige Brechweinstein. Es ergibt sich daraus, daß dieser Abbauweg der Glykose die stärkste Empfindlichkeit gegenüber den Antimonverbindungen hat.

Wo der Angriffspunkt der Antimonverbindungen beim Glykoseabbau zu suchen ist, läßt sich durch den Ausfall der Methylenblauentfärbung allein nicht entscheiden. Dazu ist eine andere Versuchsanordnung erforderlich, wonach Glykosebilanzen aufgestellt werden können. Erst dann kann darüber ausgesagt werden, ob der Angriffspunkt der Antimonverbindungen in die anaerobe Phase des Glykogenabbaus fällt, der bis zu den Triosen führt, oder ob die Weiterverarbeitung, sei es durch Dehydrierung oder Oxydation der gebildeten Spaltprodukte gestört ist. Untersuchungen darüber sind im Gange.

**Tabelle V** (Glykose + Herz und Niere)

Entfärbungszeit in Minuten

| Versuchsansätze | Antimoniat | Stibenyl | Brechweinstein |
|---|---|---|---|
| 0 | 9 16 17 | 35 37 36 | 12 12 8 |
| —10 | | | |
| 10 m | 12 17 19 | 35 37 36 | 12 12 8 |
| —9 | | | |
| 10 m | 12 16 19 | 36 39 37 | 14 13 8 |
| —8 | | | |
| 10 m | 12 17 19 | 38 38 35 | 14 12 8 |
| —7 | | | |
| 10 m | 12 17 19 | 38 38 35 | 15 12 8 |
| —6 | | | |
| 10 m | 12 17 19 | 39 40 36 | 16 12 9 |
| —5 | | | |
| 10 m | 12 18 21 | 38 39 36 | 16 16 10 |
| —4 | | | |
| 10 m | 13 18 21 | 38 39 36 | 17 18 15 |
| —3 | | | |
| 10 m | 15 22 23 | 38 39 36 | 24 27 19 |
| Organ: | Herz | Niere | Herz |
| Versuchstier: | Rind | Kaninchen | Rind |

### Versuchsserie VI, VII, VIII.

In den letzten Versuchsserien wurde der Abbau von Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure durch stark mit Wasser ausgewaschenen Skelettmuskel verfolgt. Verwendung von ausgewaschenem Muskel ist bei diesen Verbindungen deshalb möglich, weil auf den Abbau dieser Stoffe spezifisch eingestellte Dehydrierungsfermente durch das Auswaschen erhalten bleiben. Da die im Gewebe enthaltenen Nährstoffe in

einem so vorbehandelten Gewebe nicht mehr enthalten sind, können sie den Ablauf der fermentativen Veränderung der zugesetzten drei Säuren nicht stören. Auf diese Weise werden die Versuchsbedingungen rein und übersichtlich. Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen VI—VIII enthalten. Sie zeigen einheitlich, daß die Antimonverbindungen auf diese drei Säuren gänzlich ohne Einfluß sind. Lediglich die höchste Konzentration von Stibenyl hemmt den Abbau der Bernsteinsäure und Hexosediphosphorsäure in geringem Umfang.

**Tabelle VI** (Bernsteinsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

| Versuchsansätze | Antimoniat | | | Stibenyl | | | Brechweinstein | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 45 | 47 | 50 | 30 | 27 | 28 | 50 | 40 | 43 |
| $10^{-10}$ m | 45 | 47 | 50 | 30 | 27 | 28 | 50 | 41 | 43 |
| $10^{-9}$ m | 45 | 47 | 50 | 30 | 27 | 28 | 50 | 40 | 43 |
| $10^{-8}$ m | — | 47 | 50 | 30 | 27 | 28 | 50 | 40 | 43 |
| $10^{-7}$ m | 45 | 47 | 50 | — | 27 | 28 | 50 | 40 | 43 |
| $10^{-6}$ m | 45 | 47 | 50 | 30 | 27 | 28 | 50 | 40 | 43 |
| $10^{-5}$ m | 45 | 47 | 50 | 30 | 27 | 29 | 50 | 41 | 44 |
| $10^{-4}$ m | 45 | 47 | 50 | 33 | 31 | 30 | 51 | 41 | 45 |
| $10^{-3}$ m | 45 | 47 | 50 | 33 | 31 | 31 | 51 | 41 | 45 |
| Organ: | Ausgewaschener Skelettmuskel | | | | | | | | |
| Versuchstier: | Kaninchen | | | | | | Frosch | | |

**Tabelle VII** (Hexosediphosphorsäure)

Entfärbungszeit in Minuten.

| Versuchsansätze | Antimoniat | Stibenyl | Brechweinstein |
|---|---|---|---|
| 0 | 46 50 49 | 17 19 20 | 15 20 23 |
| —10 | | | |
| 10 m | — 50 49 | 17 20 20 | 18 20 23 |
| —9 | | | |
| 10 m | 46 50 49 | 17 20 20 | 18 20 23 |
| —8 | | | |
| 10 m | 46 50 50 | 16 20 18 | 18 20 23 |
| 7 | | | |
| 10 m | 46 50 50 | 16 19 18 | — 20 23 |
| —6 | | | |
| 10 m | 46 50 50 | 16 19 18 | 18 20 23 |
| 5 | | | |
| 10 m | 46 50 50 | 17 20 20 | 18 20 23 |
| —4 | | | |
| 10 m | 46 50 50 | 17 20 20 | 18 20 24 |
| —3 | | | |
| 10 m | 46 50 50 | 22 24 25 | 18 21 24 |

Organ: Ausgewaschener Skelettmuskel

Versuchstier: K a n i n c h e n

**Tabelle VIII** (Glyzerinphosphorsäure)

Entfärbungszeit in Minuten.

| Versuchsansätze | Antimoniat | Stibenyl | Brechweinstein |
|---|---|---|---|
| 0 | 25 27 30 | 20 22 22 | 17 26 20 |
| —10 | | | |
| 10 m | 25 27 30 | 20 22 23 | 18 26 21 |
| —9 | | | |
| 10 m | 25 27 30 | 20 22 23 | — 26 21 |
| —8 | | | |
| 10 m | 25 27 30 | 20 22 23 | 19 26 21 |
| —7 | | | |
| 10 m | 25 27 30 | 20 22 23 | 18 26 21 |
| 6 | | | |
| 10 m | 25 27 30 | 20 22 23 | 18 26 21 |
| 5 | | | |
| 10 m | — 27 30 | 20 22 23 | 18 26 22 |
| —4 | | | |
| 10 m | 25 27 30 | 20 22 23 | 18 26 22 |
| —3 | | | |
| 10 m | 25 27 30 | 20 22 23 | 18 26 22 |
| Organ: | Ausgewaschener Skelettmuskel | | |
| Versuchstier: | K a n i n c h e n | | |

## Zusammenfassung.

Dehydrierungsvorgänge im Gewebe werden lediglich durch dreiwertige Antimonverbindungen beeinflußt. Die fünfwertigen dagegen sind mit Ausnahme des Glykoseabbaus im Herzmuskelgewebe ohne jeden Einfluß. Umkehrwirkungen in kleinen und großen Gaben wurden im Gegensatz zu den Wirkungen anderer Metallsalze nicht beobachtet.

Dreiwertige Antimonverbindungen setzen das Dehydrierungsvermögen des frischen Gewebes herab. Von den untersuchten Teilreaktionen ist besonders die Verschlechterung des Laktat- und Glykoseabbaues hervorzuheben. Die Verwertung des Glykogens dagegen bleibt vollkommen unbeeinflußt.

Im Ganzen sind also die hier untersuchten Stoffwechselwirkungen trotz der erheblichen Giftigkeit der Stoffe auffallend gering.

## Lebenslauf.

Ich wurde am 7. Dezember 1907 in Lehrte i./Hann. geboren. Nach sechsjährigem Besuch der Volksschule zu Annaburg, Krs. Torgau, kam ich Ostern 1920 auf das Gymnasium Josephinum zu Hildesheim. Die Reifeprüfung legte ich am 3. März 1928 am städtischen Gymnasium in Warburg ab. Danach studierte ich an den Universitäten Marburg und Münster Zahnheilkunde. Herbst 1930 bestand ich in Marburg die Vorprüfung; die zahnärztliche Approbation erlangte ich am 18. November 1932 in Münster.